

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

617

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

André BRASSEUR

Né le 7 décembre 1912, à Dunkerque (Nord).

LA PORPHYRINURIE

Président : M. BEZANÇON, Professeur.

PARIS
LIBRAIRIE LIPSCHUTZ
4, PLACE DE L'ODÉON

1938

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

André BRASSEUR

Né le 7 décembre 1912, à Dunkerque (Nord).

LA PORPHYRINURIE

Président : M. BEZANÇON, Professeur.

PARIS
LIBRAIRIE LIPSCHUTZ
4, PLACE DE L'ODÉON

1938

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIÈRE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRE.
Pathologie médicale et générale	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	N...
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER
	CHIRAY.
	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
Clinique médicale	Marcel LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique chirurgicale	LENORMANT.
	TERRIEN.
Clinique ophtalmologique	MARION.
Clinique urologique	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique d'accouchements	LÉVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Pierre DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Maurice VILLARET.
Clinique propédeutique	BEZANÇON.
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	LAUBRY.
Clinique cardiologie	CROUZON.
Clinique d'Assistance médico-sociale	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	DOGNON Physique.
BARIÉTY Pathologie médicale.	FÉY Urologie.
BENARD (Henri) Pathologie médicale.	FUNCK Pathologie chirurgicale.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BEZANÇON	GASTINEL Bactériologie.
(Justin) Hydrologie.	DE GAUDART D'ALLAINES, Pathologie chirurgicale.
BOULIN Pathologie médicale.	GAYET Physiologie.
BULLIARD Histologie.	DE GENNES Pathologie médicale.
CATHALA Pathologie médicale.	GIROUD Histologie.
CHEVALLIER, Pathologie médicale.	HAGUENAU.... Pathologie médicale.
COSTE Pathologie médicale.	



II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD Pharmacologie.
HUGUENIN ... Anatomie pathologique
JOANNON Hygiène.
LACOMME Obstétrique.
LANTUEJOUL.. Obstétrique.
LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
LELONG Pathologie médicale.
LEMAIRE Pathologie expérimentale.
LEVEUF Pathologie chirurgicale.
M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.
LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ... Pathologie médicale.
MOREAU Pathologie médicale.

MM.
MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN Pathologie médicale.
OBERLING Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
PORTES Obstétrique.
RENARD Ophtalmologie.
RICHET Physiologie.
SANNIÉ Chimie biologique.
SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
TROISIÉRE Pathologie expérimentale.
TURPIN Pathologie médicale.
VIGNES Obstétrique.
WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT Physiologie.
LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.

MM.
LEROUX Anatomie pathologique.
PHILIBERT ... Bactériologie.
VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
ALAJOUANINE.
AUBERTIN.
BRULÉ.
CHABROL.
DONZELOT.
DUVOIR.
LIAN.
PASTEUR-VAL-
LEY-RADOT.
SÉZARY.
 } Clinique médicale.

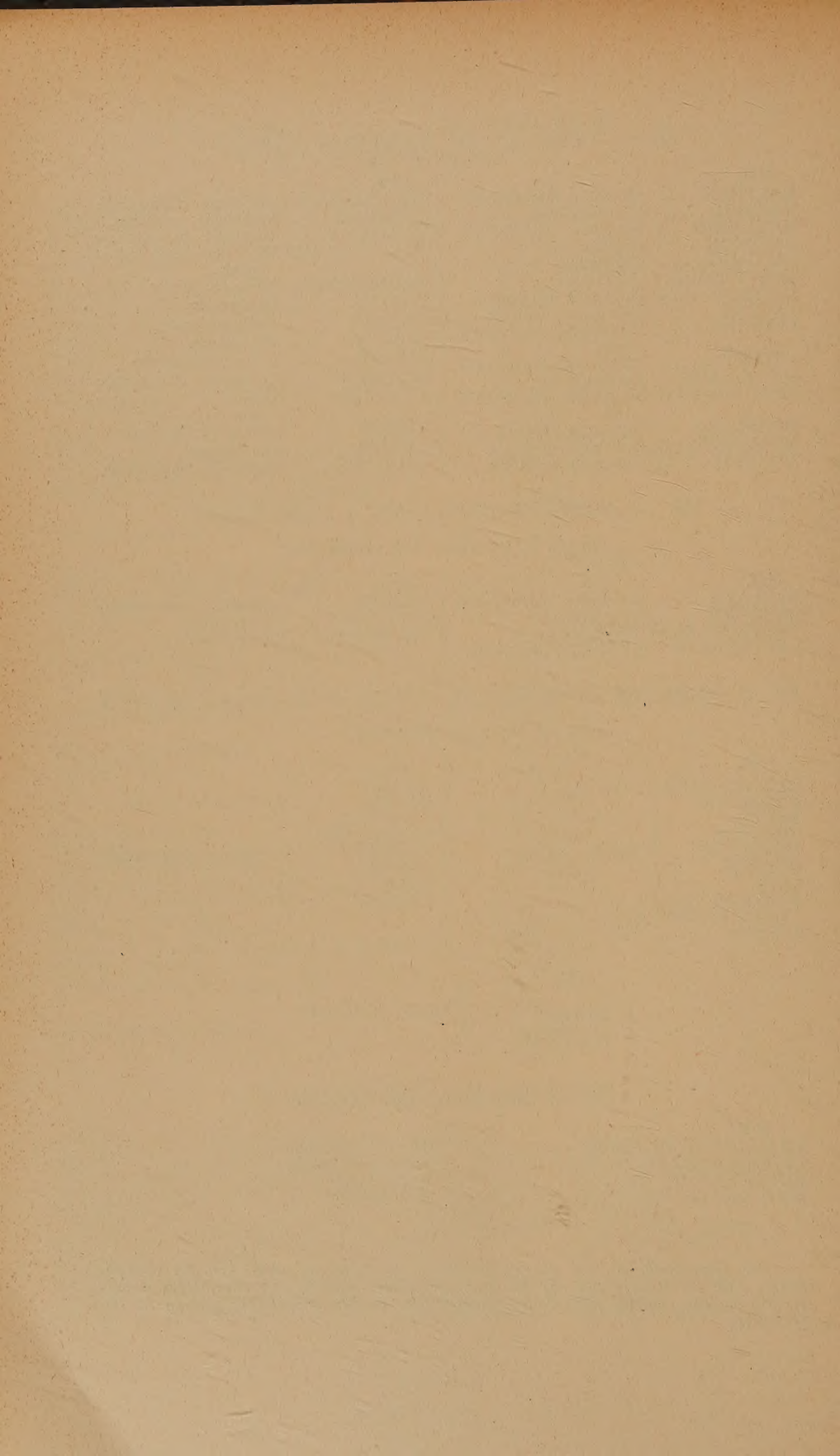
MM.
BASSET.
BROCC.
CADENAT.
GATELLIER.
MOURE.
QUÉNU.
SCHWARTZ.
VELTER.
 } Clinique chirurgicale.

MM.
ECALLE.
METZGER.
 } Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
LEDoux-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEIL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Mort au Champ d'Honneur Argonne, Décembre 1914.

A MA MÈRE

Qu'elle trouve en cette thèse le témoignage inaltérable de mon amour filial. Combien je serais heureux de pouvoir lui prouver ma gratitude pour la grande tendresse qu'elle m'a sans cesse prodiguée.

A MON PÈRE ADOPTIF

En reconnaissance de son profond dévouement et de sa grande affection.

A MES GRANDS-PARENTS

In Memoriam.

A TOUTE MA FAMILLE

En témoignage de mon attachement.

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON

Professeur de clinique Médicale à la Faculté de Médecine de Paris.

Commandeur de la Légion d'honneur.

Membre de l'Académie de Médecine.

Médecin des Hôpitaux.

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

*Hommage de ma gratitude et de mes
sentiments très respectueux.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. BOULIN

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin des Hôpitaux.

*Qui a bien voulu m'inspirer le sujet de
cette thèse.*

*Modeste hommage de ma grande admira-
tion et de ma très respectueuse affection.*

CHAPITRE I

INTRODUCTION

La porphyrinurie est une affection mal connue, dont l'étude ne remonte qu'à la fin du XIX^e siècle. C'est grâce aux progrès de la technique spectroscopique que la porphyrine put être mise en évidence dans les urines des malades atteints de cette affection. Néanmoins, malgré les recherches auxquelles participèrent de nombreux médecins français et étrangers, cette maladie n'est ordinairement pas diagnostiquée, ce qui n'est pas étonnant vu l'extrême rareté des cas.

Ce fut Archibald GARROD qui, le premier étudia la porphyrine dans l'urine et dès cette époque il remarqua que les dents des enfants atteints de porphyrinurie présentaient une fluorescence rouge si on les irradiait par les rayons ultra-violets. Cette fluorescence était due à la présence du pigment dans le tartre dentaire.

En 1903, ERBSLÖH après une injection de sulfonal constate l'apparition d'une paralysie toxique et on peut penser, actuellement, qu'elle était en rapport avec une augmentation pathologique de la porphyrine dans les urines. C'est seulement en 1912 que GUN-

THER, après de nombreuses recherches, donna une description vraiment complète de la porphyrinurie. Il eut le mérite de grouper sous la même dénomination des cas assez dissemblables comme évolution clinique, mais qui reconnaissent une même origine : la présence anormale de porphyrine. C'est ainsi qu'il décrivit :

— une forme chronique dont il démontra l'origine congénitale et qui se manifeste par une dermite pigmentaire.

— une forme toxique dont l'étiologie doit être recherchée dans l'usage immodéré (ou accidentel de certaines substances médicamenteuses ou dans l'intoxication par certains métaux ou leurs sels et qui se manifeste par des troubles digestifs ou nerveux et par l'émission d'urines caractéristiques.

— une forme spontanée dont l'origine est mal connue, mais dont la symptomatologie fut particulièrement bien étudiée.

En 1920, BOSTROEM remarqua chez un de ses malades la coexistence d'une paralysie à forme ascendante avec la présence de porphyrine dans les urines et il fut le premier à penser que l'origine de la paralysie ascendante de LANDRY pouvait être recherchée dans la présence de ce pigment. Après lui de nombreux travaux furent effectués pour vérifier cette importante question clinique.

GRYNFELLT et Mlle LAFONT exposent à une séance de l'Académie des Sciences de Juillet 1921, les enseignements que comportait l'autopsie d'un lapin chez le-

quel ils avaient déterminé une porphyrinurie par des ingestions répétées de sulfonal à des doses variables. L'ère des recherches expérimentales était ouverte.

Mais on ne connaissait pas encore l'origine du pigment et c'est seulement en 1925 que SMETANA réussit la préparation d'une hématoporphyrine en traitant de l'hémoglobine par différents dérivés du carbone. Il montra que, chimiquement, la porphyrine est susceptible de dériver de l'hémoglobine. A la suite des travaux de SMETANA, MAC MUNN, HORBITZ et PERUTZ puis SCHREUSS et CARRIÉ émirent l'hypothèse que, in vivo comme in vitro, le pigment dérivait de l'hémoglobine. BORST et KOENIGDOERFFER combattirent cette théorie en invoquant le fait que jamais on n'avait pu mettre en évidence de produits intermédiaires entre l'hémoglobine et la porphyrine.

Si à l'étranger, l'affection avait été bien étudiée dès cette époque, en France elle était presque inconnue et il faut attendre les travaux de Rouillard en 1926 pour attirer l'attention des médecins français sur cette maladie. Cet auteur en fit une description détaillée tant au point de vue clinique que chimique et anatomo-pathologique. De plus ROUILLARD émit, avec SNAPPER et GUNTHER, l'hypothèse que la porphyrine pouvait dériver de la synthèse des matières colorantes de la bile. BORST et KOENIGDOERFFER réfutèrent cette théorie comme ils avaient écarté celle de la synthèse du pigment à partir de l'hémoglobine.

Dans les années suivantes de nombreux auteurs s'occupèrent de cette affection qui laissait une large

place aux recherches cliniques et expérimentales. C'est ainsi que la symptomatologie fut solidement étudiée par SATO et TARAHASHI, HIJMANS VAN DEN BERGH, BORST, LANGECKER, MICHELI et DOMINICI, tandis que l'étude chimique appartient à SCHUMM, KOGL, FISCHER, et CRISTOL, et que nos connaissances anatomo-pathologiques sont le résultat des travaux de REITLINGER et KLEE et de DERRIEN et BENOIT.

Nous rappellerons aussi la belle observation de COURCOUX, LHERMITTE et BOULANGER-PILET sur l'association de la paralysie ascendante type Landry avec la présence de porphyrine dans les urines et les remarquables travaux de MORHARDT sur le rôle physiopathologique des porphyrines en clinique. Enfin tout récemment, avec notre Maître, Monsieur le Professeur Agrégé BOULIN, en collaboration avec MM. GARCIN, NEPVEUX et ORTOLAN, nous avons observé, dans le service de Monsieur le Professeur LABBÉ, un malade atteint de porphyrinurie aiguë spontanée à forme paralytique, sur lequel nous avons pu pratiquer de nombreux et intéressants examens de laboratoire.

Nous avons cru qu'un exposé, aussi complet que possible, de cette affection n'était pas sans intérêt, car, à notre connaissance, pareil travail n'a pas encore été réalisé en France.

CHAPITRE II

ETIOLOGIE

La porphyrinurie est une affection extrêmement rare, si l'on en juge par le nombre des cas publiés; cependant, il est actuellement difficile de se rendre compte d'une manière exacte de sa fréquence, car beaucoup de cas sont encore, en raison des modifications urinaires, classés comme des néphrites aiguës, ou étiquetés : hémoglobinurie paroxystique.

Une statistique exacte demanderait des recherches spectroscopiques aussi précises que possible et un discernement minutieux dans l'interprétation des observations cliniques. S'il faut un argument pour cette hypothèse, le meilleur serait celui fourni par le fait que les cas publiés sont de plus en plus nombreux; ce qui prouve, non pas que la maladie est plus fréquente mais simplement, qu'elle commence à être mieux connue et plus judicieusement étudiée.

Des renseignements fournis par les observations et les travaux publiés dans les divers pays, il semble que le sexe féminin soit atteint plus fréquemment.

En clinique, la porphyrinurie peut se présenter dans trois conditions auxquelles correspondent trois étiologies différentes :

1) La porphyrinurie chronique est une affection fort rare (on n'en a guère décrit jusqu'ici qu'une trentaine de cas) et le plus souvent congénitale et familiale. Elle s'observe chez des sujets névropathes et qui sont prédisposés aux pigmentations cutanées par une sorte d'anomalie constitutionnelle. La porphyrie apparaît, le plus souvent, sous des influences variées plus ou moins assimilables à un choc humoral : intoxications, infections, anémies, froid et surtout sous l'influence de l'insolation. En effet, les porphyrines sensibilisent la peau pour la lumière et à cet égard, elles ne semblent pas différer essentiellement des autres substances fluorescentes comme l'éosine. Cette propriété entraîne des destructions cellulaires et des nécroses cutanées. Selon Archibald GARROD, elle serait due à une anomalie, à une sorte de malformation chimique : la porphyrie congénitale représenterait un véritable arrêt de développement humoral, comme la maladie de Roger ou le spina-bifida représente un arrêt de développement anatomique.

2) La porphyrinurie aiguë toxique que l'on ne dépiste, il est vrai, que dans quelques cas plutôt rares, s'observe chez certains saturnins et parfois chez des sujets qui ont fait un usage prolongé et immodéré de substances médicamenteuses telles que le sulfonal, le trional et le véronal. Dans ce dernier cas cette affection est plus fréquente chez la femme (9 fois sur 10). Les effets du plomb ont été spécialement étudiés à ce point de vue. HIJMANS VAN DEN BERGH, en administrant 25 milligrammes de plomb deux fois par jour

fait augmenter le rapport $\frac{\text{porphyrine}}{\text{hémoglobine}}$ du sang jusqu'au

vingt-deuxième jour, après quoi ce rapport redevient normal comme si l'organisme s'accoutumait au poison. LANGECKER a montré que le zinc a témoigné des propriétés analogues à celles du plomb, mais il n'a pas été possible de prouver le rôle de ce métal en clinique.

3) La porphyrinurie aiguë spontanée, connue depuis les travaux d'HANS GUNTER, ne relève d'aucune étiologie précise. On ne peut l'imputer à aucune infection ou intoxication malgré les nombreuses recherches auxquelles elle a donné lieu. Cependant, les cas de porphyrinurie aiguë spontanée devraient être mieux connus puisqu'on en a publié une quarantaine de cas. L'affection est plus fréquente chez la femme que chez l'homme (2 cas sur 3) et se présente le plus souvent à l'âge adulte : entre 17 et 47 ans.

En conclusion nous voyons donc que les causes déterminantes de la seule porphyrinurie toxique sont bien connues; par contre, les facteurs étiologiques de la porphyrinurie aiguë spontanée demeurent mystérieux. De même le mécanisme de la formation du pigment est ignoré; de nombreuses théories ont été émises, mais aucune d'elles n'est arrivée à des résultats concluants et encore aujourd'hui, les avis sont très partagés, comme nous le verrons au cours de l'étude pathogénique de l'affection.

CHAPITRE III

ETUDE SEMEIOLOGIQUE

La porphyrinurie se présente sous des aspects cliniques extrêmement variés. Néanmoins, dans la multiplicité des signes qui s'associent pour créer ces aspects tellement polymorphes, il en est un, au moins, qui par sa fréquence, son intensité et ses caractères, permet de poser le diagnostic de cette affection : c'est l'émission d'urines rouges pourpre rappelant la teinte du vin de Porto, mais nous nous empressons de le dire, on ne peut affirmer le diagnostic de porphyrinurie sur la simple inspection des urines car :

— d'une part, d'autres affections telles que l'hémogloburinie paroxystique ou la néphrite aiguë, peuvent s'accompagner d'urines de couleur rouge sans présence de porphyrine.

— d'autre part, le porphyrinurique peut présenter des urines en apparence normales, la coloration rouge étant dûe à une substance colorante, appelée urofuch-sine qui accompagne presque toujours la porphyrine, mais qui cependant peut faire défaut.

L'examen clinique des urines ne suffit donc pas, il faut pratiquer les examens chimiques et surtout spec-

troscopiques pour pouvoir affirmer le diagnostic de porphyrinurie.

Depuis les travaux de GUNTHER il est classique de décrire trois formes de la maladie :

- la porphynurie chronique congénitale;
- la porphyrinurie aiguë toxique;
- la porphyrinurie aiguë spontanée.

Nous allons étudier successivement ces trois aspects de l'affection et nous suivrons leur évolution clinique.

A) La porphyrinurie chronique congénitale.

Le tableau clinique de cette forme est dominé par l'apparition d'une dermatose qui se développe principalement pendant l'été et qui disparaît au contraire lorsque les téguments ne sont plus soumis à l'insolation.

Il s'agit en général d'enfants ou d'adultes jeunes qui présentent des antécédents familiaux ou personnels de névropathie ou de psychopathie et qui accusent des tendances à l'insomnie ou au nervosisme.

Sous l'influence des rayons solaires, une dermite naît sur les régions découvertes : joues, oreilles, dos des mains, en particulier. Cette dermite débute par une sensation de cuisson, telle, une brûlure du premier degré, puis, rapidement apparaissent des érythèmes s'accompagnant de prurit, rebelle à tout traitement, de coryza et même parfois de conjonctivite. Bientôt, d'ailleurs les érythèmes vont laisser la place à des vé-

sicules d'abord claires, mais qui deviendront rapidement hémorragiques.

Pendant la durée de la crise, l'urine présente une couleur rouge caractéristique, et on peut y déceler la présence d'hématoporphyrine.

L'évolution va se faire vers la régression des vésicules sous l'influence du traitement ou de la disparition de la cause. Mais celles-ci laissent des cicatrices indélébiles : la peau est mince et atrophiée; on peut noter des mutilations du nez, des oreilles ou des doigts. La conjonctivite peut déterminer des lésions cornéennes, aussi a-t-on pu dire que cette forme laissait parfois une grave atteinte des yeux.

Plus tard, les cicatrices vont se pigmenter : la peau prend une teinte brune généralisée par suite de dépôts locaux de porphyrine. On note parfois des œdèmes chroniques et de la sclérodermie.

En dehors des attaques, les urines reprennent leur coloration normale, mais elles peuvent cependant contenir parfois de façon permanente, de l'hématoporphyrine.

Le traitement consiste uniquement dans la protection des téguments contre la lumière.

B) La porphyrinurie aiguë toxique.

A côté de la forme congénitale à évolution lente et rarement mortelle, la forme aiguë toxique a une symptomatologie beaucoup plus bruyante et dramatique

rappelant le tableau de toutes les intoxications en général.

Elle atteint le plus souvent des individus en bonne santé apparente mais chez lesquels on peut parfois relever quelques antécédents de saturnisme.

D'autres fois la crise apparaît après ingestion prolongée de barbituriques.

L'attaque se manifeste par des douleurs extrêmement violentes sur toute la hauteur du cadre colique, par des vomissements incoercibles composés surtout de bile, par une constipation opiniâtre. Rapidement apparaissent des pigmentations de la peau, puis des muqueuses.

Les urines, d'un rouge plus ou moins foncé, contiennent de la porphyrine en grande quantité. On y décèle aussi parfois de l'albumine et des cylindres traduisant une atteinte rénale.

L'évolution se fait dans 75 pour 100 des cas vers la mort soit par apparition de troubles nerveux réalisant un tableau de polynévrite, soit par œdème cérébral.

Rarement l'affection évolue vers la guérison après disparition de tous les signes et en particulier du pigment dans les urines. Mais le sujet ne reste pas à l'abri d'une récurrence, à plus ou moins longue échéance, qui, cette fois, pourra déterminer la mort.

C) La porphyrinurie aiguë spontanée.

La forme spontanée de la maladie est l'aspect le plus fréquent et le mieux étudié de la porphyrinurie bien que son étiologie reste totalement inconnue.

Cliniquement, la crise aiguë débute par des douleurs abdominales à type de coliques ou par une sensation de crampe épigastrique. Ces douleurs irradient vers les lombes, les épaules et les membres inférieurs.

D'autres fois le malade se plaint de douleurs lombaires bilatérales devenant progressivement très aiguës et presque continues.

En même temps apparaissent des vomissements abondants, répétés, alimentaires ou bilieux; une constipation tenace, de la céphalée et une asthénie très marquée.

On peut noter parfois quelques frissons, une élévation modérée de la température à 38°-38°5, une accélération du pouls, une augmentation légère de la tension artérielle. D'autres fois, au contraire, l'état général est absolument normal.

A l'examen, l'abdomen est sensible à la pression, mais reste souple. Le cadre colique paraît spasmodique. Les douleurs lombaires et scapulaires ne sont pas exagérées par la palpation. Le foie ne déborde pas le rebord costal. Les reins et la rate ne semblent pas augmentés de volume et ne sont pas douloureux.

L'examen du système nerveux ne décèle rien d'anormal, du moins, au début. Les téguments sont parfois légèrement pigmentés sans prédominance au niveau des régions découvertes.

Dès la première crise ou au cours de l'une des suivantes vont se manifester des troubles nerveux. Ce sont le plus souvent des troubles sensitivo-mo-

teurs rappelant ceux d'une polynévrite grave : névralgies, hyperesthésies cutanées, mais surtout parésies progressives atteignant les membres inférieurs. En outre, notons de l'insomnie, du délire, des crises épileptiformes.

La radiographie du tube digestif (ASSMANN, BARKER et ESTES) montre une dilatation aiguë de l'estomac; une dilatation ou, au contraire, un spasme du duodénum; un spasme très serré de l'intestin grêle, en particulier au niveau du jéjunum. La radiographie du crâne et du rachis n'a pas permis de déceler de lésions osseuses.

Mais ce qui frappe surtout, ce sont le peu d'abondance et la coloration rouge porto des urines. L'examen spectroscopique y révèle la présence de porphyrine. Dans un tiers des cas environ on y peut trouver de l'albumine en quantité peu considérable. Assez souvent on y décèle de l'urobiline en grande abondance. Il existe parfois des cylindres granuleux, mais la recherche de l'hémoglobine, des pigments et des sels biliaires reste négative. Les rapports azotémique, azoturique, ammoniacal et aminé sont tous normaux, en contradiction avec la présence d'urobiline qui semblerait démontrer une atteinte hépatique légère.

Quant au sang, le sérum est de coloration normale, il ne contient ni hématoporphyrine, ni hématine, ni pigments biliaires en quantité excessive. La formule globulaire est également normale, avec parfois une légère leucocytose; mais sans modification de la for-

mule blanche. Le taux d'hémoglobine n'est pas diminué au début, mais tombe peu à peu pour atteindre 50 % dans les derniers jours de la maladie. L'urée dans le sang peut s'élever légèrement au-dessus de 0 gr. 50, dépassant un peu la normale, ce qui semble être en relation avec une petite atteinte rénale.

La ponction lombaire permet de recueillir un liquide céphalo-rachidien normal tant au point de vue de la cytologie que de l'albuminurie. Les réactions de Wassermann et de Takata-Ara sont négatives.

L'évolution est extrêmement variable :

— parfois en quelques jours, vomissements, douleurs et constipation s'atténuent, l'urine reprend sa teinte normale et la guérison est complète et définitive.

— d'autres fois l'évolution se fait vers la régression de tous les signes. Mais les crises peuvent récidiver dans le cours de la même année ou des années suivantes. Dans l'intervalle des crises, le sujet paraît bien portant, mais souvent ses urines conservent, de façon permanente une coloration rouge brun, due à l'élimination de porphyrine, ce qui tend à faire admettre un processus pathologique durable.

— mais le plus souvent la crise de porphynurie entraîne la mort :

soit rapidement en quelques jours,

soit en quelques semaines, après une aggravation progressive des troubles nerveux,

soit par l'apparition d'une complication.

La complication majeure de la porphyrinurie aiguë spontanée est l'apparition d'une paralysie ascendante aiguë et c'est, sans doute, dans la plupart des cas, l'intensité des troubles nerveux qui fixe le pronostic de la maladie.

Le début de cette complication se fait par une exagération de l'asthénie avec engourdissement des extrémités. Puis une paraplégie s'installe entraînant l'abolition complète des réflexes tendineux et osseux et l'inversion bilatérale du réflexe cutané plantaire.

Bientôt la paralysie s'étend aux membres supérieurs puis à l'abdomen et au tronc. A cette période apparaissent des troubles sphinctériens caractérisés par la rétention des urines et des matières. Contrasting avec la gravité et l'extension rapide de la paralysie motrice, les perturbations sensitives s'avèrent assez légères : une hypoesthésie aux excitations tactiles et douloureuses, quelques fourmillements, parfois des douleurs à type polynévritique au niveau des membres inférieurs; ce sont là les seules perturbations que l'on peut observer.

Enfin des phénomènes bulbaires apparaissent : le pouls s'accélère encore, devenant très irrégulier et très inégal, la tension artérielle s'abaisse, les mouvements respiratoires accusent une inégalité et une irrégularité assez frappantes. Le diaphragme est paralysé ainsi qu'en témoigne un tirage sous-costal et sous-sternal très accentué. L'apparition des signes de l'atteinte bulbaire implique un pronostic fatal et précède, en effet, de peu la mort.

En présence d'un tableau si complet et si précis on est en droit de penser à une paralysie extenso-progressive, véritable paralysie ascendante aiguë de Landry. Beaucoup d'auteurs se sont donc demandés s'il existe une relation de cause à effet entre la présence de l'hématoporphyrine dans l'urine et le développement d'une paralysie ascendante aiguë avec dégénération des cellules radiculaires ou s'il s'agissait d'une juxtaposition d'un syndrome urinaire avec un syndrome neurologique sans qu'aucun lien pathogénique ne les réunisse. Aujourd'hui encore la solution définitive n'a pas été apportée; pour certains l'hématoporphyrinurie traduirait une perturbation profonde de la fonction hépatique (HORBITZ), dont l'intégrité serait nécessaire à la conservation des éléments nerveux.

Bien que le problème pathogénique soulevé par la paralysie ascendante hématoporphyrique soit loin d'être éclairci dans ses détails il n'en reste pas moins que cette paralysie est hors de conteste et doit prendre rang en neurologie.

Enfin à côté de cette redoutable complication, signalons que MICHELI et DOMINICI croient pouvoir rattacher à une action toxique de la porphyrine sur les ganglions spinaux l'apparition d'un herpès zoster au cours de la porphyrinurie.

CHAPITRE IV

ETUDE CHIMIQUE ET SPECTROSCOPIQUE

Si l'examen clinique peut faire penser à une porphyrinurie, le véritable critérium sur lequel repose le diagnostic reste l'examen spectro-chimique et tout diagnostic de porphyrie sans examen des urines n'a d'autre valeur que celle d'une présomption.

Nous allons étudier successivement les caractères chimiques des porphyrines tant naturelles que synthétiques, puis nous verrons les moyens de les rechercher en clinique par l'analyse spectroscopique.

On appelle porphyrine des pigments contenant dans leur molécule 4 noyaux de pyrrol. On peut les obtenir artificiellement en partant de l'hémoglobine. En effet, celle-ci est une protéïde contenant 96 % de globine et 4 % d'un pigment ferrugineux : l'hémochromogène. Ces deux substances se dissocient lorsqu'on chauffe un peu de sang ou d'hémoglobine avec de l'acide acétique glacial additionné de chlorure de sodium.

Le constituant coloré abandonne alors la globine et forme un composé chloré qui cristallise en donnant des cristaux d'hémine (cristaux de Teichmann). Le chlore peut-être assez facilement séparé de l'hémine

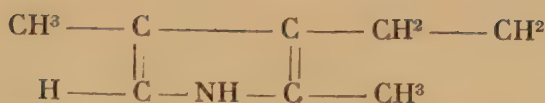
sous forme d'ion. Bien que le fer soit lié de façon plus complexe à l'hémine, on l'élimine, néanmoins assez facilement par l'action de l'acide bromhydrique et on obtient ainsi une porphyrine. Le pigment peut encore dériver du pigment magnésien de la chlorophylle par perte du magnésium.

Les mieux connues des porphyrines sont les porphyrines artificielles émanées soit de la chlorophylle (glaucoporphyrines, rhodoporphyrines, pyrroporphyrines, érythroporphyrines, phylloporphyrines), soit de l'hématine (hématoporphyrines de Nencki, héminoporphyrines, hémidoporphyrines, mésoporphyrines, hémoporphyrines). Enfin WILLSTATTER a obtenu une porphyrine sans oxygène, l'étio-porphyrine, en partant indifféremment de l'une ou de l'autre série, ce qui montre, une fois de plus, la parenté nucléaire des groupes pigmentaires de l'hémoglobine et de la chlorophylle.

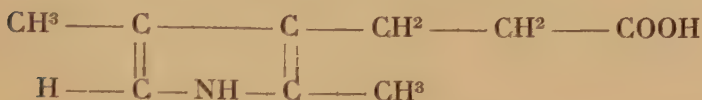
Les porphyrines naturelles sont moins bien connues, en particulier celles qui passent normalement à l'état de traces dans l'urine humaine. Elles diffèrent notablement de l'hématoporphyrine artificielle de Nencki.

De même que pour découvrir les porphyrines synthétiques il a fallu partir de l'hémoglobine, c'est de l'hémine que nous partirons pour trouver la formule chimique de ces pigments.

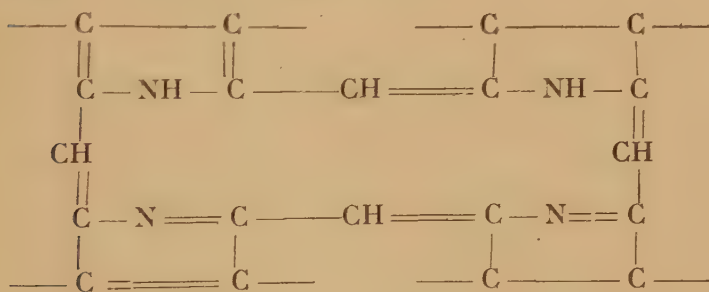
En réduisant l'hémine on sépare les uns des autres les noyaux pyrrolois qui la constituent. On arrive ainsi à montrer que cette substance contient deux noyaux pyrrolois basiques, de formule :



et deux noyaux pyrrololes acides, de formule :



KUSTER a montré que ces 4 noyaux pyrrololes étaient liés par 4 ponts méthines et forment ainsi un anneau de 16 éléments où alternent les liaisons simples et les liaisons doubles, ce qui est la raison des propriétés spectroscopiques des porphyrines. On en arrive ainsi à la formule suivante, à laquelle FISCHER a donné le nom de porphine, par analogie avec les purines du groupe de l'acide urique.



Si dans un système porphine on sature les huit C possédant une valence libre par 4 méthyles et 4 éthyles on arrive aux étioporphyrines. Ces étioporphyrines donnent, suivant les dispositions relatives des groupes éthyles et méthyles, 4 isomères numérotés de 1 à IV. Si l'on remplace leurs 4 groupes éthyles par 4 groupes

acides propioniques, on a les 4 coproporphyrines correspondantes. La coproporphyrine qui se retrouve dans la porphyririe congénitale dérive de l'étioporphyrine I. Quant à l'hémoglobine et à la chlorophylle, elles dérivent de l'étioporphyrine III.

Les rapports de la substance colorante du sang et des porphyrines étant connus, il est indispensable de voir ce qu'on sait de la structure des pigments biliaires qui sont, au point de vue chimique, étroitement apparentés aux corps précédents.

Les pigments biliaires font apparaître, par désagrégation, des noyaux pyrrolo et aussi des furanes. On a été amené à admettre qu'il s'agit de corps constitués par 3 noyaux pyrrolo et un noyau furane unis par des ponts méthine. De fait, FISCHER est arrivé à synthétiser un tel corps qui donne une réaction de GMELIN caractéristique.

Les porphyrines se trouvent ainsi très exactement situées par ces considérations chimiques. Ajoutons que, normalement, on trouve, dans toute urine, de l'uroporphyrine caractérisée par 8 groupes COOH. Dans la bile, les fèces et le méconium on trouve de la coproporphyrine qui contient 4 groupes COOH.

Nous avons vu au cours de l'étude clinique, que les urines qui contiennent de la porphyrine en quantité anormale prennent une teinte rouge pourpre qui devient plus foncée à l'air. Nous savons aussi que cette coloration est due à l'uropufuschine et qu'elle peut faire défaut. L'inspection des urines ne suffit donc pas pour affirmer ou rejeter le diagnostic de porphyrinurie, il faut pratiquer l'examen spectros-

copique et nous allons étudier les moyens cliniques d'effectuer cette recherche.

Un volume d'urine, variable suivant l'intensité de la porphyrinurie, est fortement acidifié par de l'acide acétique; on en extrait les porphyrines par un égal volume d'éther. Celui-ci est décanté et lavé avec de l'eau distillée, puis on agite l'ensemble avec quelques centimètres cubes d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 25 pour 100. Les porphyrines passent dans cette solution et lui communiquent une teinte pourpre et une fluorescence rouge. Au spectroscope, on aura un spectre d'absorption acide caractérisé par 2 bandes : l'une claire à gauche de D (5410-5550), l'autre plus foncée entre D et E (5850-5950). La solution chlorhydrique est ensuite additionnée d'acétate de soude en poudre pour transformer l'acidité chlorhydrique en acidité acétique, puis reprise par une faible quantité d'éther qui se colore en rose et présente au spectroscope un spectre d'absorption alcalin caractérisé par 4 bandes dont les longueurs d'onde sont respectivement : 4.750-5.000; 5.420-5.350; 5.750-6.000; 6.340-6.400.

Ces différentes solutions examinées à l'écran de Wood (lampe en quartz à vapeur de mercure dont la lumière ultra-violette est filtrée par un verre au nickel) donnent une fluorescence rouge pourpre très intense.

Seules la localisation des bandes d'absorption et, dans une certaine mesure, la fluorescence à l'écran de Wood permettent de conclure à la présence de porphyrine dans les urines.

CHAPITRE V

ETUDE PHYSIOLOGIQUE ET EXPERIMENTALE

Avant d'étudier les modifications anatomo-pathologiques qu'entraîne la porphyrinurie, il nous a paru nécessaire de consacrer un chapitre de ce travail au rappel de nos connaissances actuelles sur la place qu'occupe la porphyrine dans l'organisme de l'homme et des animaux. Nous donnerons également une brève description des expériences effectuées par de nombreux auteurs, résumé qui nous permettra de mieux comprendre les différentes théories pathogéniques qui ont été émises en vue d'expliquer l'origine du pigment.

A) Physiologie des porphyrines.

C'est grâce à HIJMANS VAN DEN BERGH que l'on est arrivé à un certain nombre de précisions utiles sur la physiologie des porphyrines dans les liquides de l'organisme. Cet auteur, en perfectionnant les méthodes spectroscopiques fondées sur la fluorescence du pigment, a retrouvé dans les urines normales des quantités de porphyrine variant de 2,5 à 6,5 centièmes

de milligramme par vingt-quatre heures. Il a également découvert le pigment dans la bile, dans les fèces et surtout dans le méconium sous la forme de coproporphyrine. Mais il n'a pas été possible d'en déceler dans le sérum, pas même dans celui des malades porphyrinuriques qui, cependant, en éliminent des quantités élevées par les urines. Par contre, la porphyrine existe dans les globules rouges dans une proportion de 1,25 à 9,70 dixièmes de milligramme pour 10 cm³ de sang. Cette proportion augmente dans les maladies les plus diverses aussi peut-on penser que le coefficient de porphyrine (rapport $\frac{\text{porphyrine}}{\text{hémoglobine}}$) est un signe particulièrement sensible de l'équilibre physiologique.

MAX BORST, en utilisant un microscopique permettant d'effectuer l'analyse spectrale sous un grossissement de 600 diamètres, procéda à des recherches plus intéressantes encore sur les différents tissus de l'organisme. C'est ainsi que cet auteur montra que dans la moelle osseuse et dans les frottis de sang de cobayes nouveaux-nés, il existe des globules blancs chargés de porphyrine. De même chez les embryons, on retrouve le pigment dans le sérum, dans les reins et dans les premiers os calcifiés; il existe également dans le foie et même dans les foyers d'hématopoïèse primitifs. Là, comme dans le sang circulant, on rencontre des globules blancs chargés de porphyrine. Par contre, chez les adolescents et les adultes, la porphyrine est normalement représentée en faible proportion. Dans les

zones d'hématopoïèse, on n'en retrouve pas d'une façon appréciable.

Les expériences de DERRIEN ont montré que les os de rats et de chats, en voie de croissance, contiennent de la porphyrine; ces observations ont été confirmées par BORST sur les dents de jeunes souris, de lapins, de lièvres et de cobayes. Par contre les os d'adultes donnent des résultats négatifs, et les os d'enfants ne contiennent que très peu de pigment. En revanche, chez les fœtus de 4 à 6 semaines, les constatations sont semblables à celles qui ont été faites chez les jeunes animaux. Mais l'origine de cette porphyrine osseuse n'a pu être déterminée avec précision.

Enfin beaucoup de microbes produisent des porphyrines. Telle serait la raison pour laquelle on les retrouve dans le tartre dentaire (HJLMANS VAN DEN BERGH), dans les calculs salivaires (DERRIEN et BENOIT), dans les suppurations pulmonaires (KAMMERER).

L'ensemble de ces recherches a démontré que chez le fœtus la porphyrine existe en quantité assez considérable et dans presque toutes les parties de l'organisme. Par contre, chez l'adulte, la porphyrine a presque complètement disparu de l'organisme sauf dans les globules rouges et dans les excréments : urines et fèces.

B) Porphyrinurie expérimentale.

Il semble que l'idée de pratiquer des recherches expérimentales sur les effets toxiques de la porphyrine

revienne à GRYNFELT et Mlle LAFONT qui, en 1921, déterminèrent chez le lapin une porphyrinurie par des ingestions répétées, durant des temps variables, de doses assez importantes de sulfonal. L'autopsie des animaux servant aux expériences a montré que les reins, de volume normal, étaient lisses et légèrement congestionnés; l'examen histologique a révélé l'existence de lésions presque exclusivement épithéliales. Comme dans toutes les néphrites toxiques, du reste, ces lésions sont inégales dans leur intensité suivant les points considérés et cela pour des segments homologues de tubes parfois très voisins. Malheureusement l'attention de ces auteurs se borna à l'étude des lésions rénales.

Plus tard certaines recherches expérimentales portèrent sur le rôle du foie dans la résorption et la destruction physiologique de la porphyrine et sur l'influence des altérations hépatiques à l'origine de la porphyrinurie pathologique. C'est ainsi que les urines de chiens empoisonnés par le phosphore contiennent de la porphyrine en excès; d'autre part si l'on fait agir une macération de foie frais de lapin sur une urine riche en porphyrine, on constate au microscope, au bout de vingt-quatre heures, la disparition de ce pigment, tandis que le foie de lapins empoisonnés par le sulfonal n'a pas cette propriété.

PERUTZ a montré que l'injection d'hématoporphyrine à l'animal ne détermine pas de paralysie si on le met à l'abri des rayons solaires; mais si on expose un tel animal à la lumière, on voit apparaître des acci-

dents toxiques. Ce fait est à rapprocher des constatations de CLEMENTI. Cet auteur injecte une solution d'éosine dans le sac lymphatique dorsal de la grenouille et voit se développer une photo-sensibilisation du système nerveux de cet animal. En effet, il apparaît assez rapidement : une diminution de la réflectivité, puis des spasmes cloniques des pattes postérieures et enfin une paralysie authentique. Ici encore, la grenouille éosinée ne présente pas d'accidents lorsqu'on la soustrait à l'influence des radiations lumineuses.

Au cours de l'étude séméiologique, nous avons vu que la porphyrinurie déterminait un spasme intestinal; REITLINGER et KLEE montrèrent qu'expérimentalement les porphyrines ont, en effet, la propriété d'augmenter le tonus de l'intestin grêle du cobaye, du chat et du lapin. Cette augmentation du tonus s'observe avec une dilution à 1 pour 50.000 d'hématoporphyrine, de coproporphyrine ou d'uroporphyrine. L'atropine n'inhibe pas cette action qui est indépendante de la lumière.

Enfin HUHNERFELD a été frappé par les effets non seulement physiques, mais psychiques, des radiations solaires sur les animaux hématoporphyriques; il se demande si les porphyrines ne joueraient pas à ce point de vue, un rôle physiologique. Cet auteur a d'abord étudié les effets toxiques de l'hémine chez les lapins et il a constaté qu'à la dose de 30 à 150 milligrammes répétées 2 fois par jour, il provoque une alopecie généralisée, mais pas de modification du com-

portement psychique des animaux. Avec l'hématoporphyrine à une dose de 10 à 40 milligrammes par animal et par jour, il obtient, par contre, des résultats très caractéristiques. Les animaux ainsi traités présentent, par rapport aux animaux témoins, une plus grande activité intellectuelle et notamment une plus grande curiosité et plus d'attention aux bruits extérieurs. Leur activité physique est également augmentée : ils se dressent plus souvent sur leurs pattes de derrière et sautent davantage. Ces modifications se sont montrées surtout avec des doses allant de 10 à 20 milligrammes. Tous les animaux ainsi traités se sont très bien portés, car leur poids a augmenté d'une façon normale.

Encouragé par ces constatations, HUHNERFELD poursuivit ses recherches sur des malades atteints d'états dépressifs. Il administra à certains de ses malades 10 milligrammes par jour d'hématoporphyrine par la bouche et à d'autres 1 milligramme en injection et 5 milligrammes en ingestion sans voir apparaître d'accidents (réactions cutanées et articulaires, gastrite, entérite, insuffisance hépatique, hématoporphyrinurie massive) qui pourraient résulter du traitement par l'hématoporphyrine. Selon cet auteur, l'hématoporphyrine agit d'abord sur les symptômes physiques qui accompagnent la dépression psychique. Sous l'influence du traitement l'appétit reparaît et la vagotonie digestive est calmée; les angoisses locales disparaissent. Les fonctions cutanées redeviennent normales. Le poids augmente progressivement, ainsi que le taux

d'hémoglobine. Enfin le pH urinaire vire souvent de l'alcalinité à l'acidité.

A la suite de ses recherches, HUHNERFELD crut pouvoir diviser les indications thérapeutiques de l'hématoporphyrine en 2 groupes :

1°) d'un côté, les accès mélancoliques.

2°) de l'autre, les autres états dépressifs comme la psychasthénie, la dépression banale des émotifs, ainsi que les accidents qui l'aggrave parfois : crises d'épilepsie, migraines, asthme des foin, certaines crises d'angoisse survenant pendant la digestion et en général les diverses manifestations de l'anaphylaxie.

A la suite de nombreux traitements effectués avec la porphyrine VINCHON put critiquer et mettre au point les conclusions des travaux précédents :

1°) L'hématoporphyrine reste avant tout le traitement des accès de dépression mélancolique et particulièrement des formes simples, stupides et anxieuses; l'existence d'une lésion ou d'une sclérose cérébrale certaine est une contre-indication.

2°) La psychasthénie peut être soignée avec profit par l'hématoporphyrine, à condition qu'il ne s'agisse pas de formes graves, comme le délire du toucher.

3°) Les maladies fébriles sont la contre-indication principale. La fièvre favorise l'hématoporphyrinurie et il faut attendre la convalescence pour instituer le traitement. L'état du foie ne constitue une contre-indication que dans les cas d'insuffisance hépatique grave. Dans les formes moyennes et légères l'emploi

de l'opothérapie hépatique pendant le traitement prévient généralement tout accident.

4°) Les doses à employer sont les suivantes : 60 milligrammes en injection et 300 milligrammes en ingestion pendant 60 jours. Les fortes doses sont employées après une période d'essai de vingt jours, pendant laquelle on injectera seulement 1 cm.³ de la solution, soit deux milligrammes, tous les deux jours en surveillant l'état général et l'élimination possible par les urines de la porphyrine. Si celle-ci était constatée, il faudrait suspendre le traitement.

5°) Aucun accident sérieux n'est à craindre si l'on tient compte des contre-indications citées plus haut.

6°) En dehors de l'action tonique, l'action sédatrice, qui s'exerce surtout sur le vague, influence aussi le sympathique.

7°) L'action sur les accès dépressifs ultérieurs ne peut encore être démontrée à cause des résultats contradictoires des essais.

CHAPITRE VI

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

L'étude anatomo-pathologique de la porphyrinurie a pris dans ces dernières années une importance considérable à côté de celle de la clinique, qu'elle vient compléter. Nous allons étudier les modifications macroscopiques et microscopiques que détermine la présence pathologique du pigment dans les divers organes. Nous verrons également les modifications anatomo-pathologiques qui surviennent lorsque la porphyrinurie proprement dite s'accompagne de paralysie ascendante aiguë.

A) *Le foie* est de poids normal, il est rouge et de consistance normale. Au microscope, le fait saillant est la surcharge pigmentaire des cellules hépatiques; cette surcharge s'observe dans les régions centrales comme dans les régions périphériques des lobules. Elle est constituée par des granules dont la dimension varie de 0,5 à 5 micros, de forme arrondie ou irrégulière, de couleur brune ou brun noir. Les réactions histo-chimiques montrent que ces granules pigmentaires sont de deux catégories : les uns, qui donnent facilement la réaction du bleu de Prusse, sont consti-

tués par de l'hémosidérine ou pigment ocre; les autres, qui ne donnent pas la réaction du fer, sont solubles dans les solutions alcalines diluées, ainsi que dans le sulfure d'ammonium et dans l'alcool sulfurique à 1/100^e. Notons en outre, au voisinage de la région centro-lobulaire : de la dilatation des sinusoïdes, de la vacuolisation de certaines cellules hépatiques et la présence soit dans les espaces portes, soit en plein parenchyme de quelques nodules constitués par de petites cellules rondes.

B) *Les reins* se montrent rouges et livides, un peu ramollis. Au microscope, pas de lésions importantes, mais un certain degré de néphrite interstitielle. Le pigment déjà signalé, qui ne donne pas les réactions du fer, infiltre les cellules des diverses portions du tube urinifère (tube de Henle, portion ascendante, segment intermédiaire); on ne le retrouve qu'en petite quantité dans les tubes contournés; il existe en assez grande abondance dans la tunique musculaire des artères et dans les leucocytes qui s'inscrivent dans la lumière des vaisseaux.

C) *Les poumons* présentent, surtout aux bases, des signes de congestion prononcée avec envahissement des cavités alvéolaires par de l'œdème, des polynucléaires, des cellules endothéliales desquamées. On trouve à l'examen microscopique une infiltration pigmentaire importante représentée par les trois pigments suivants :

a) un pigment anthracosique, surtout abondant dans les espaces péribronchiques et périvasculaires;

b) l'hémosidérine, présente en proportion discrète dans les cellules alvéolaires et dans les leucocytes.

c) le pigment brun non ferrugineux, de beaucoup le plus abondant dans les petites cellules alvéolaires et dans les leucocytes.

D) *La rate* est petite, rouge et diffuente; la pulpe splénique a un aspect lymphoïde bien caractérisé. On y trouve peu d'hématies désintégrées et corrélativement peu de pigment ferrique. Il existe, par contre, en abondance du pigment brun non ferrugineux à l'intérieur des leucocytes et des macrophages.

E) *Les ganglions médiastinaux* ont l'aspect banal de ganglions envahis par d'importants dépôts pigmentaires. Les plus importants de ces dépôts sont constitués par du pigment anthracosique. L'hémosidérine n'y est représentée que dans la proportion de 1/10. Le pigment brun non ferrugineux n'existe qu'à l'état de traces.

F) *Le pancréas* est normal et ne présente pas de dépôt pigmentaire.

G) *Le cœur* est de coloration et de poids normaux. Il paraît un peu mou et s'affaisse. On ne relève pas normalement, de lésion de sclérose vasculaire, ni d'endocardite.

H) *Les ovaires* présentent quelques dépôts d'hémosidérine.

I) *L'hypophyse*. — Les vésicules de son lobe intermédiaire sont très importantes. Certaines, distendues

par un substratum colloïde, atteignent des dimensions considérables.

J) *Les os et les dents* laissent apparaître des granules amorphes, des aiguilles ou des mâcles cristallines contenant de la porphyrine. Celle-ci n'y est d'ailleurs pas toujours pure, elle est souvent mélangée à d'autres pigments. Ainsi se trouvent créés des mélanges complexes où figurent, côte à côte, la porphyrine, des substances ferrugineuses, des pigments divers lipoidiques ou protéiniques.

Les lésions du système nerveux central ont été particulièrement bien étudiées dans les cas où l'hématoporphyrinurie se compliquait de paralysie extenso-progressive et ce sont elles que nous allons décrire maintenant.

K) *La moelle épinière* montre une diminution du nombre des cellules radiculaires antérieures; celles qui persistent apparaissent altérées. Ces lésions, particulièrement accusées au niveau de la moelle cervicale inférieure, de la moelle dorsale et dans la région lombaire, siègent au niveau du corps des cellules radiculaires antérieures. Elles consistent en un processus de chromatolyse qui frappe surtout les neurones les plus volumineux. Il semble d'ailleurs qu'elles soient accompagnées d'une hypertrophie du corps cellulaire. Le noyau est rejeté à la périphérie et se montre souvent semé de granulations basophiles. Lorsque quelques corps de Nissl persistent,

ils sont également rejetés à la périphérie. Dans la moelle cervicale supérieure et moyenne, les changements morphologiques apparaissent plus discrets. L'examen des coupes après coloration spécifique de la gaine de myéline révèle l'existence de fibres en dégénérescence, principalement au niveau des racines antérieures. Soulignons qu'il existe également quelques fibres en voie de dégénérescence dans l'épaisseur des nerfs périphériques.

L) *Les circonvolutions rolandiques* ne présentent aucune réaction vasculaire; l'architectonie des circonvolutions est parfaitement conservée et on ne constate aucune réaction névroglique. La couche giganto-pyramidale est bien développée et les cellules de Betz ont gardé pour la plupart leurs blocs chromatiques. Quelques-unes d'entre elles, cependant, laissent apparaître une dégénération chromolytique assez intense. Le réseau vasculaire se montre parfaitement intact dans son ensemble. Les fibres myéliniques, même celles du réseau d'Exner, sont intégralement conservées.

CHAPITRE VII

DIAGNOSTIC

Chemin faisant nous avons vu combien peuvent être peu caractéristiques les signes cliniques des porphyrinuries et combien plus précis sont les examens spectroscopiques des urines. C'est dire que le problème du diagnostic est loin d'être facile et que pour le résoudre, on doit parcourir deux étapes :

A) l'étape clinique dans laquelle par discernement des signes et par leur association on peut être conduit vers l'hypothèse d'une porphyrinurie;

B) l'étape spectroscopique, d'importance capitale, car elle affirme la présence de porphyrine dans les urines.

Enfin, rétrospectivement, l'étude anatomo-pathologique permet de confirmer le diagnostic dans les cas difficiles, et, parfois, donne la solution du problème lorsque les recherches cliniques et les examens de laboratoire se sont montrés insuffisants (cas de la porphyrinurie aiguë toxique où l'évolution a été trop rapide pour permettre la recherche du pigment dans les urines).

Le diagnostic différentiel de la porphyrinurie se

pose surtout, en raison des modifications urinaires, avec les hématuries des néphrites et avec l'hémoglobinurie paroxystique.

Dans les hématuries des néphrites, comme dans la porphyrinurie, les urines sont rouges, parfois seulement rose foncé, mais les urines de l'hématurique donnent des réactions de Meyer et de Weber positives; au microscope on y décèle la présence d'hématies; au spectroscope, on relève dans la partie jaune du spectre la présence des deux raies caractéristiques de l'hémoglobine.

L'hémoglobinurie paroxystique a, dans certains cas, un tableau clinique assez semblable à celui des porphyrinuries et des hématuries. Comme elles, elle s'accompagne d'une émission d'urines rouges. Celles-ci, cependant, présentent les réactions chimiques du sang; au microscope on ne peut y déceler de globules rouges intacts, mais ici encore le spectroscope tranchera le diagnostic : il n'y a pas les bandes d'absorption caractéristiques des porphyrines.

Enfin, par suite de la coloration rouge foncée des urines, il faut encore différencier la porphyrinurie de la scatolurie et de l'indicanurie, bien que ces affections ne soient pas fréquentes. Ici encore, c'est l'examen des urines qui donne la possibilité d'affirmer le diagnostic. En effet, si l'examen spectroscopique est négatif, la réaction de Maillard permet de retrouver l'indican et le scatol : à 50 cc. d'urines, on ajoute 5 cc. de sous-acétate de plomb; on agite et on filtre. Dans un tube à essai, on mélange 10 cc. du filtrat et 10 cc.

d'acide chlorhydrique pur, et on y ajoute 2 cc. de chloroforme; on agite très vivement puis on laisse retomber le chloroforme. Dans le cas ou celui-ci n'est pas coloré, il convient d'ajouter au mélange 1 ou 2 gouttes d'eau oxygénée à 10 volumes, et d'agiter à nouveau le tube à essai. Lorsque la réaction est positive, le chloroforme se colore en bleu si l'urine contient de l'indican, et en rose si elle renferme du scatol. Il faut d'ailleurs savoir que la couleur bleue due à la présence d'indican vire lentement au violet, puis au pourpre et au rouge si l'on n'a pas pris la précaution d'ajouter au mélange quelques gouttes d'une solution de soude à 1 pour 1.000.

Signalons, pour être complets, qu'en raison des douleurs abdominales, parfois très violentes, le diagnostic peut encore se poser avec l'appendicite aiguë, les coliques hépatiques ou néphrétiques, la cholécystite, l'ulcère de l'estomac, la péritonite et l'occlusion intestinale. Les observations dans lesquelles des malades, atteints de porphyrie méconnue, ont été laparotomisés vainement, parfois à diverses reprises, ne sont pas rares. Ici encore, c'est la constatation d'urines rouges, et mieux, l'examen de celles-ci au spectroscope, qui permettra de poser un diagnostic exact et d'éviter ces fâcheuses méprises.

CHAPITRE VIII

ETUDE PATHOGENIQUE

Au cours de leurs travaux sur la physiologie et sur la chimie des porphyrines, divers auteurs relevèrent un certain nombre de faits qui les incitèrent à émettre des théories sur l'origine du pigment. Aucune d'elles, malheureusement, n'est arrivée à des résultats irréfutables, et aujourd'hui encore on en est réduit à des hypothèses sur la pathogénie des porphyrines.

Il semble cependant admis par la majorité des auteurs que la porphyrine chez l'embryon est un stade de la synthèse de l'hémoglobine. Nous avons vu, en effet, dans notre étude physiologique qu'on trouve le pigment en abondance, accompagné d'une série de pigments intermédiaires entre lui et l'hémoglobine, dans les globules blancs, dans la moelle osseuse, dans la rate, dans les reins, et dans les premiers os calcifiés de l'embryon. En pareil cas, d'ailleurs, on ne peut admettre qu'elle provienne de la circulation maternelle, car elle ne traverse pas le placenta et se forme même si la mère ne reçoit aucun aliment riche en porphyrine. L'ensemble de ces faits a une signification qui nous semble fort nette : la porphyrine, chez l'embryon, remplit un rôle important et ce rôle est en relation

étroite avec la synthèse de l'hémoglobine qui se ferait alors par un stade porphyrine.

Mais si l'unanimité des auteurs s'est faite sur l'origine du pigment chez l'embryon, le problème se pose d'une manière toute différente chez l'adulte. En effet, à la suite des travaux chimiques de SMETANA, l'école allemande admit que la porphyrine pouvait dériver de la destruction de l'hémoglobine par le foie et la rate. Cette théorie s'appuyait sur le fait que l'organisme normal renferme du pigment dans les urines, dans la bile et dans les globules rouges, et que la proportion de porphyrine augmente dans diverses maladies, alors que le pourcentage d'hémoglobine, tend, au contraire, à diminuer légèrement.

SNAPPER et GUNTHER, puis, plus tard, ROUILLARD, nièrent cette hypothèse et virent à l'origine de la porphyrine une synthèse opérée dans l'intestin aux dépens des pigments biliaires. Ils admettent que, dans les conditions normales, la porphyrine est résorbée dans l'intestin, puis décomposée dans le foie en sa presque totalité, si bien qu'il n'en passe qu'une très petite quantité dans l'urine et les matières fécales. Dans certaines conditions pathologiques, cette formation est plus intense, ou bien la destruction par le foie est moins active, de sorte qu'une quantité appréciable peut passer dans les urines et les matières. Certaines recherches expérimentales paraissent établir le rôle du foie dans la résorption et la destruction physiologiques de la porphyrine, et l'influence des altérations hépatiques à l'origine de la porphyrinurie pathologique.

D'autres auteurs, et en particulier BORST et KÖNIG-DOERFFER, réfutèrent ces deux théories. Tout d'abord, selon eux, les porphyrines ne sont certainement pas des substances apparaissant au cours de la désintégration de l'hémoglobine. En effet, les hémolyses d'ordre toxique ne déterminent aucun accroissement de l'élimination de la porphyrine, et, de plus, les malades atteints de porphyrinurie excrètent de si grandes quantités de ce pigment que l'hémoglobine paraît incapable d'en fournir, à elle seule, les matériaux. D'autre part, on n'a jamais pu mettre en évidence, ni dans le foie, ni dans la rate, de produits intermédiaires entre l'hémoglobine et la porphyrine. Qui plus est, dans les affections accompagnées de destruction globulaire pas plus que dans les grands processus hémolytiques (dans les anémies graves, par exemple), on n'observe de porphyrinurie. L'hémolyse expérimentale n'augmente pas non plus l'élimination du pigment. Enfin les injections d'hémine ou d'hématine pratiquées par Von ZEYNEK chez les animaux ne donnent pas des résultats de nature à faire admettre que ces substances donnent, dans l'organisme, naissance à la porphyrine. Les thrombus et les hématomes n'ont pas non plus permis de constater la transformation de l'hémoglobine en porphyrine. De tous ces arguments, BORST et KÖNIGDOERFFER concluent que l'on n'a jamais pu mettre en évidence chez l'homme adulte l'origine hémoglobinique de la porphyrine.

Ces mêmes auteurs estiment également qu'il n'est

pas prouvé que le pigment puisse dériver de la bilirubine par suite d'une altération fonctionnelle du foie. Certes, ils admettent qu'en pareil cas, on constate des quantités de porphyrine un peu plus élevées que la normale; mais on n'a jamais diagnostiqué de porphyrie grave, même quand le foie est sévèrement atteint.

Quel que soit l'intérêt et la valeur des arguments présentés par BORST et KOENIGDOERFFER dans leurs beaux travaux qui font autorité, on a quelque difficulté à ne pas être frappé par la coexistence dans l'observation que nous avons recueillie et dont on trouvera le détail plus loin :

— d'une porphyrinurie intense,

— d'une chute progressive de l'hémoglobine sanguine atteignant peu à peu 50 pour 100 de la valeur primitive,

— de l'importance de l'hémosidérose et de l'infiltration par le fer, du foie et de la rate en particulier. La teneur du foie en fer est, en effet, égale à 5 fois, celle de la rate à 10 fois, la teneur normale.

Si l'on admet que la formation de la porphyrine se produit aux dépens de l'hémoglobine, le processus paraît assez clair; le fer hémoglobinique se précipitant dans le foie et dans la rate, alors que le reste de la molécule d'hématine subit les transformations qui l'amènent à l'état de porphyrine. Peut être intervient-il, non seulement l'hémoglobine sanguine, mais aussi l'hémoglobine musculaire, ce qui expliquerait

les crampes musculaires et l'atrophie observées même en l'absence de paralysie.

Si, au contraire, on nie cette origine hémoglobinique, on a quelques difficultés à comprendre la raison de la chute de l'hémoglobine sanguine et de la précipitation de fer dans le foie et la rate.

Pour ces diverses raisons nous pensons que la pathogénie de la porphyrinurie humaine n'est pas connue et que l'origine hémoglobinique de la porphyrine excrétée en pareil cas ne doit pas être considérée comme totalement à rejeter.

CHAPITRE IX

PRONOSTIC ET TRAITEMENT

Les porphyrinuries aiguës nous apparaissent comme des maladies ayant une évolution presque toujours fatale à plus ou moins brève échéance. Au contraire les porphyrinuries chroniques entraînent assez rarement la mort, tout se bornant à des manifestations cutanées.

Malgré les acquisitions importantes que nous avons signalées au cours de cette étude, la thérapeutique de la porphyrie se réduit actuellement à peu de chose.

Comme elle s'accompagne d'une acidification importante des urines, on a proposé l'administration de 5 à 8 grammes de bicarbonate de soude par jour. Le malade doit éviter les excitations psychiques ainsi que la lumière du jour. Eventuellement, il portera une voilette imbibée de bichromate de potasse. La quinine à l'extérieur ou à l'intérieur est recommandée, puisque cette substance absorbe les radiations ultra-violettes. L'acide tannique et l'acide salicylique en lotions rendent également la peau moins sensible au rayonnement ultra-violet. Certains verres opaques pour ces mêmes rayons ont été utilisés, surtout par SAKURAGI. FISCHER, considérant que la turacine n'est

pas toxique, prescrit des sels de cuivre dans l'espoir de rendre la porphyrine inoffensive. DERBIEN, qui a constaté que la porphyrinurie s'accompagne de pertes de zinc, pense qu'on doit pouvoir remédier, dans une certaine mesure à cette affection par administration de ce métal.

Au total, malgré d'intéressantes acquisitions théoriques, nous sommes encore complètement désarmés contre cette maladie.

OBSERVATIONS

Nous nous bornerons à rapporter à titre d'exemples trois observations de la maladie, dont celle que nous avons recueillie avec MM. BOULIN et GARCIN.

OBSERVATION I (d'Ernest MELKERSSON).

Il s'agit d'un homme de 28 ans, tapissier, sans antécédant familial ou personnel de porphyrisme chronique et qui ne présente aucun symptôme d'intoxication. En 1922 il fait une première crise qui dure 2 semaines; en 1923 une 2^e crise qui dure deux mois et à la suite de laquelle les urines gardent une teinte rouge brun pendant 6 mois; une 3^e crise survient en janvier 1924. Une 4^e crise débute en décembre 1924 : douleurs abdominales, vomissements, urines foncées, température à 38°2, pouls à 120. Au 20^e jour apparurent des parésies des membres inférieurs et des muscles abdominaux; puis une parésie de l'hémidiaphragme gauche vérifiée à la radioscopie; puis une parésie des muscles du pharynx, avec dysphagie et salivation exagérée, et des muscles du larynx (aphonie, parésie des deux récurrents surtout à droite où la corde vocale est presque immobile). La respiration est superficielle et accélérée (32 à la minute). Il y a de l'incontinence d'urine. Les réflexes tendineux sont très affaiblis. Le L. C. R. est normal. A la 8^e semaine, on note des signes de spasmodicité aux membres inférieurs (clonus et signe de Babinsky bilatéral) en rapport avec une atteinte probable de la moelle; il existe également du tremblement des doigts. L'état général paraît très grave, l'amaigrissement est considérable. La mort semble imminente, quand brusquement une

amélioration se produit et, en quelques jours, le malade guérit complètement.

Un examen de sang, pratiqué à la période d'état de la maladie, permet les constatations suivantes :

globules rouges : 4.400.000,

globules blancs : 13.000 dont 71 % de polynucléaires et 28 % de lymphocytes.

hémolyse commençant entre 46 et 44.

hémoglobine, 86 %.

réaction de Bordet-Wassermann : négative.

La fonction rénale, explorée par l'épreuve de la polyurie provoquée, se montre normale. L'urée sanguine est à 0 gr. 50 pendant la maladie, à 0 gr. 42 à la convalescence.

Le fonctionnement hépatique n'a été exploré que par l'épreuve de la galactosurie alimentaire et lorsque la guérison était définitive; l'élimination du galactose s'est montrée un peu supérieure à la normale.

OBSERVATION II.

(de COURCOUX, LHERMITTE et BOULANGER-PILLET)

Mme T..., ménagère, 31 ans, est admise à l'hôpital de la Charité le 25 janvier 1924 pour fatigue générale. Pas de maladie importante dans ses antécédents; elle est mariée et a deux enfants en bonne santé.

Au début de janvier elle fut prise brusquement de fièvre, courbature céphalée, toux et constipation; cette grippe saisonnière dura une huitaine de jours. Le 23 janvier elle se sent très fatiguée et ressent une sorte d'engourdissement des extrémités. A l'examen cette femme est prostrée et profondément asthénisée; toutefois par intervalles, elle devient très agitée et loquace. L'embonpoint est très suffisant et la malade déclare ne pas avoir maigri. Ce qui frappe c'est une coloration brune assez intense des téguments, une pigmentation diffuse, uniforme, limitée à la peau. On ne constate pas de paralysie, mais la station prolongée et la marche sont

très difficiles. L'exploration de la force musculaire au dynamomètre donne 22 à droite et 20 à gauche. Les bruits du cœur sont normaux, mais le pouls bat à 140 et la tension artérielle est de 16-9 (PACHON). Les réflexes tendineux sont diminués d'intensité. On constate un léger tremblement des doigts. Les urines ont leur volume normal, mais présentent une coloration rouge très accusée. Cette coloration fut attribuée d'abord à ses règles, puis à une hématurie; mais à l'examen chimique on ne trouve ni albumine, ni sang. Le 29 janvier l'urée sanguine atteint 0 gr. 60. La tachycardie est à 120 malgré une température de 37°5. Le 31 janvier les mouvements volontaires du pied sont lents et difficiles, la flexion des doigts est presque impossible; les réflexes tendineux sont abolis des deux côtés; le signe de Babinsky est positif et bilatéral. Aux membres supérieurs les réflexes sont conservés. Les urines ont la même coloration rouge foncée. Le 2 février une paraplégie flasque est établie. La P. L. ramène un liquide non hypertendu avec :

albumine : 0 gr. 30.

éléments par mm. cube à la cellule de Nageotte, 0,4.

B. W., négatif.

Les urines diminuent de volume, leur examen chimique et microscopique est négatif. Le 4 février la paralysie gagne les membres supérieurs (syndrome de Landry). Le tronc est incomplètement paralysé. Le pouls atteint 140 et devient irrégulier; la température atteint 38°2. Le 5 février apparaissent des troubles sphinctériens, ainsi qu'une escarre sacrée. Bruits du cœur assourdis, pouls à 160, irrégulier. Les mouvements respiratoires sont augmentés (60 par minute), irréguliers et inégaux. Le 7 février la malade meurt brusquement par syncope.

Les urines ont été confiées au Professeur Balthazard qui a donné les renseignements suivants :

— pas de pigments sanguins à type d'hémoglobine ou hématine,

— l'urobiline est présente mais en faible quantité,

— le pigment rouge appartient au groupe des urososéines et est indentique à celui que les auteurs allemands désignent sous le nom d'hématoporphyrine.

L'autopsie pratiquée vingt-quatre heures après la mort, nous donna les résultats suivants. Les hémisphères cérébraux, surtout l'hémisphère droit ainsi que le cervelet, présentent une surface congestionnée; les vaisseaux sont dilatés; cependant, il n'existe aucune hémorragie ni à la superficie ni dans la profondeur des hémisphères. La moelle épinière présente également une pie-mère un peu congestionnée. Le cœur de coloration et de poids normaux apparaît un peu mou et s'affaisse. On ne relève aucune lésion de sclérose vasculaire ni d'endocardite. Les reins se montrent rouges et livides, un peu ramollis. Le foie est rouge, de consistance et de volume normaux. On ne relève aucune modification macroscopique à la coupe. La rate est petite, rouge et diffluite. Les surrénales sont congestionnées. Les poumons présentent également des signes de congestion et d'œdème, surtout accusés aux bases. Dans le poumon gauche, on relève, sur une étendue de 4 travers de doigt, une plage foncée rappelant la lésion d'un infarctus.

L'examen histologique de la moelle cervicale montre que les faisceaux sont parfaitement conservés et qu'il n'existe aucune dégénération systématique. L'axe gris apparaît également normal, quant à ses fibres. On relève une démyélinisation assez discrète de toute la région marginale des cordons antérolatéraux. L'épendyme est oblitéré. Par la méthode de Van Gieson, on ne constate pas d'épaississement des vaisseaux, non plus que de prolifération névroglie. La pie-mère est normale ainsi que les racines. A l'hématoxyline-éosine, on constate l'intégrité absolue de la pie-mère et des racines rachidiennes. Les veines pie-mériennes, de même que les artères, ne sont nullement infiltrées ni épaissies. Dans les faisceaux blancs, la névroglie a proliféré; mais à part le gonflement des gaines de la région marginale, on ne relève aucune altération nette. Les éléments radiculaires de la corne antérieure apparaissent grossièrement lésés, les cellules se montrent, en effet amincies ou gonflées. Dans ce dernier cas, les contours sont arrondis, globuleux, les expansions protoplasmiques abrasées, le noyau a été rejeté à la périphérie ou bien a disparu. Quelques éléments présentent

un noyau rétracté ou en pycnose. Autour de ces éléments, on ne relève qu'une prolifération très discrète de la névroglie. Les vaisseaux des cornes antérieures ne présentent aucune altération. Quant à la microglie, elle apparaît ici en prolifération plus ou moins nette selon les régions. Les noyaux microgliaux envahissent certaines aires, aux contours mal limités, ou bien se groupent en amas et figurent probablement l'emplacement d'une cellule nerveuse disparue. Par la méthode de Nissl, on constate que la plupart des cellules radiculaires sont profondément altérées. Le protoplasma a perdu ses corpuscules tigroïdes ou ceux-ci sont refoulés à la périphérie de l'élément, dont le centre est constitué par une masse homogène bleu pâle. Parfois, au sein de ce protoplasma granuleux ou homogène, apparaît une masse jaune-verdâtre de pigment. A côté des éléments altérés, qui sont la majorité, on relève la conservation quasi intégrale de quelques cellules radiculaires, généralement de taille assez petite. Dans ces éléments, corps de Nissl et noyau ont gardé toute leur affinité tinctoriale et leur morphologie est normale. Dans les cellules altérées, les noyaux sont généralement conservés. La membrane nucléaire est suffisamment distincte ainsi que le nucléole central. Dans les éléments où la chromolyse est plus grossière, la membrane nucléaire est en dissolution ou a disparu complètement. La vésicule nucléaire est rejetée sur un bord de l'élément au niveau duquel elle forme une boursoufflure. La prolifération microgliale se montre encore ici plus nettement que par la méthode précédente. Ce qui apparaît surtout en pleine netteté, c'est la prolifération quelquefois considérable des cellules microgliales autour des éléments en chromolyse.

Autour des vaisseaux qui ensèrent dans la corne antérieure, les cellules microgliales forment une gaine plus serrée qu'à l'état normal. L'épendyme est obstruée par la prolifération de cellules épithéliales. L'examen histologique de la moelle dorsale par les méthodes myéliniques ne permet de relever qu'une dégénération de toute la région marginale du secteur antéro-latéral; la substance grise et les racines sont normales. Avec l'hématoxyline-éosine, les méninges se

montrent normales ainsi que les vaisseaux qui y sont contenus. Les vaisseaux intra-spinaux ne laissent reconnaître aucune distension ni aucune infiltration. Les cellules des cornes antérieures présentent les mêmes altérations que sur les segments sus-mentionnés. L'épendyme est oblitéré par la prolifération épithéliale. Par la méthode de Nissl, on constate l'absence de toute réaction névrolitique dans les faisceaux blancs. Les cellules radiculaires antérieures sont beaucoup mieux conservées dans leur forme et leur structure que dans les segments cervicaux. La colonne de Clarke en revanche, est formée d'éléments dont la plupart sont en chromolyse centrale avec abrasion des prolongements. Quant aux cellules qui forment le tractus intermédiolatéral et qui apparaissent nombreuses, leur contour est arrondi, le noyau excentrique, le protoplasma vésiculeux en dégénération vacuolaire ou en chromolyse. Dans la moelle intermedio-latérale il n'y a aucune dégénération fasciculaire par les méthodes myéliniques. Dégénération marginale du secteur antéro-latéral. Intégrité des racines et de la substance grise dont les fibres ont conservé leur densité et leur affinité tinctoriale. A l'éosine-hématoxyline, les méninges et les éléments du réseau vasculaire se montrent normaux. L'épendyme est toujours oblitéré par la prolifération épithéliale. Par la méthode de Nissl, les cellules de la corne antérieure sont gravement altérées. Dans la région cervicale, les altérations consistent en une chromolyse centrale ou totale avec dissolution du noyau ou excentration de celui-ci. La surchargge lipoïdo-pigmentaire est modérée; les prolongements abrasés. Autour de ces cellules nulle réaction microglie. Dans la substance blanche on observe quelques amas de cellules microglie. La méthode de Bielschowsky qui a été également employée n'a fait que confirmer les résultats des examens précédents en montrant l'intégrité absolue des cylindraxes, l'absence de réaction de la névroglie de la substance blanche et les altérations de la charpente des éléments radiculaires antérieurs. L'examen des circonvolutions rolandiques ne montre aucune réaction vasculaire; leur architectonie est parfaitement conservée et on ne constate aucune réaction

névroglique. Les auteurs ont cependant observé la réalité d'une thrombose fibrino-leucocytaire sur un vaisseau de la zone corticale électro-motrice.

OBSERVATION III.

(de BOULIN, GARCIN, NEPVEUX et ORTOLAN).

Mme Dan..., 45 ans, poids 41 kilogs, taille 1 m. 60, entre à l'Hôpital Cochin le 11 novembre 1936, pour des crises douloureuses lombaires. Dans ses antécédents, notons qu'elle a contracté le paludisme; mais n'a plus présenté d'accès fébrile depuis 10 ans. Les crises ont débuté en 1934. Elles ne duraient que quelques heures et se bornaient à des douleurs lombaires brusques mais modérées. En Juillet 1936 une nouvelle crise se prolonge 6 semaines et s'accompagne également de l'émission d'urines rouge noire. Le 3 novembre 1936 s'installe la crise actuelle. Le 11 novembre à son entrée dans le service, la malade se plaint de douleurs qui, d'abord modérées et intermittentes, sont devenues progressivement très aiguës et presque continues. Bilatérale, elles siègent dans les régions lombaires, mais aussi dans l'abdomen, au niveau des hypochondres. Il existe en outre des maux de tête violents et une grande asthénie.

A l'examen, les douleurs ne sont pas exagérées par la palpation des fosses lombaires et de l'abdomen, dont les parois demeurent souples. Les reins ne paraissent pas augmentés de volume et il n'existe aucun point douloureux urétéral. Le côlon ascendant paraît spasmé.

La température est normale, le pouls rapide (110 pulsations) la tension un peu forte (18-11 au Vaquez). Le foie a des dimensions normales; l'examen du système nerveux est négatif. Les téguments ont une teinte café au lait très clair, sans prédominance au niveau des régions découvertes. Les urines sont très peu abondantes (250 cc. par 24 heures) elles ont une coloration rouge cerise très foncée, presque noire.

Les 12, 13, 14 novembre, les douleurs lombaires persistent

violentes; les urines conservent une coloration rouge noirâtre, mais la diurèse s'accroît (500 cc. le 13, 750 cc. le 14).

Le 15 novembre, les urines sont plus claires, les douleurs moins violentes. La malade se sent mieux. Le 17 novembre apparition d'une paralysie radiale bilatérale, frappant symétriquement les extenseurs des doigts et les releveurs de la main sur l'avant-bras, respectant le long supinateur et le triceps, paralysie associée à une paralysie des interosseux. Pas de troubles de la sensibilité subjective et objective. Réflexes normaux, sauf le cubito-pronateur qui est aboli. Pas de contractions fibrillaires. Le reste de l'examen neurologique est négatif (en particulier au niveau des membres inférieurs et des yeux).

Examen électrique (M. DESGREZ) : la réaction de dégénérescence est complète dans le domaine des nerfs radiaux.

Ponction lombaire :

- lymphocytes : 0,2 par mm. cube.
- albumine : 0 gr. 14.
- réaction de Pandy : négative.
- réaction de Wassermann : négative.
- réaction de Takata-Ara : négative.
- réaction du benjoin colloïdal : 000 000 21 000 00000.

Radiographie du rachis cervico-dorsal : rien à signaler.

Examen du fond de l'œil : impossible (kératite).

Du 18 novembre au 2 décembre, état stationnaire. Les urines de coloration à peu près normale s'élèvent à un taux variant entre 500 et 800 cc. La paralysie s'accompagne d'une amyotrophie progressive de l'éminence thénar. Les douleurs lombaires ont disparu.

Le 3 décembre, réapparition des douleurs lombaires; céphalée; malaise général. Abattement, somnolence, voix traînante. Les urines redeviennent rouge foncé.

Le 5 décembre, les urines ont repris une coloration normale.

Le 6 décembre, apparition dans toute l'étendue des membres inférieurs de douleurs diffuses exagérées par la pression.

Asthénie extrême. La malade dans un état de demi-somno-

lence, gémit d'une voix traînante. Pas de modification neurologique sur l'état antérieur.

Le 10 décembre. Les urines sont redevenues rouge noire. Au niveau des membres supérieurs, la paralysie radiale est devenue complète. Au niveau des membres inférieurs diminution globale et diffuse de la force musculaire, sans contractions fibrillaires, sans modifications des réflexes tendineux et cutanés. Cette parésie s'accompagne d'une hyperesthésie superficielle et profonde et surtout d'une fonte musculaire précoce et rapide. La malade éprouve une grande difficulté à s'asseoir. Pas de troubles bulbaires.

Le 14 décembre, il faut sonder la malade. Les autres troubles sont stationnaires.

Le 16 décembre,

hématies	4.440.000
hémoglobine	50 %
valeur globulaire	0,35

Le 17 décembre, état stationnaire, paupières supérieures tombantes. Pouls 130.

Le 19 décembre. Coma. Incontinence des matières et des urines. Respiration accélérée, superficielle.

Le 20 décembre, cyanose, début d'escare fessière.

Le 21 décembre, décès.

Examen des urines :

Examen du culot : présence de très rares globules rouges.

Examen chimique :

Réaction de Meyer	Négative
Albumine	+
Urobiline	+ + +
Pigments biliaires	0
Sels biliaires	0

Rapports :

N uréique	
—	80,2 pour 100.
N total	
N ammoniacque	
—	2,41 pour 100.
N total	

$$\frac{\text{N aminé}}{\text{N total}} = 1,14 \text{ pour } 100.$$

Coefficient de Maillard : 2,9 pour 100.

2° Examen du sang :

Examen chimique :

Urée 0,50

$$\frac{\text{N uréique}}{\text{N total}} = 50,6 \text{ pour } 100.$$

N total

Polypeptides. 0,035 pour 100.

Examen cytologique :

Hématies 4.320.000

Hémoglobine, pour 100 95

Leucocytes 12.400

Formule blanche Normale

Examen biologique :

Réaction de Donath Landsteiner : négative.

Résistance globulaire : hémolyse initiale, 4; hémolyse totale, 3.

3° Radiographie des reins : aucune anomalie.

4° Examen urologique :

Cystoscopie : muqueuse vésicale normale, orifices urétéraux sans particularités.

Catéthérisme urétéral : les sondes cheminent sans rencontrer d'obstacle.

Séparation des urines : déficit léger, bilatéral, de la sécrétion uréique.

Etude histologique. Cette étude a été pratiquée par le Professeur VERNE.

Foie : poids, 1.050 gr.

Aspect macroscopique : le fait saillant est la *surcharge pigmentaire* des cellules hépatiques. Cette surcharge s'observe aussi bien dans les régions centrales que dans les régions périphériques des lobules; elle est *constituée par des granules dont la dimension varie de 0,5 à 5 μ , de forme arrondie ou*

irrégulière, de couleur brune ou irrégulière, de couleur brune ou brun noir.

Les réactions histo-chimiques montrent que ces granules pigmentaires sont de deux catégories : les unes, qui donnent facilement la réaction du bleu de Prusse, sont constituées par de l'hémosidérine ou pigment ocre; les autres, qui ne donnent pas la réaction du fer, sont solubles dans les solutions alcalines diluées ainsi que dans le sulfure d'ammonium et dans l'alcool sulfurique à 1/100.

A noter, en outre, au voisinage de la région centro-lobulaire, de la dilatation des sinusoides, de la vacuolisation de certaines cellules hépatiques et la présence soit dans les espaces portes, soit en plein parenchyme de quelques nodules constitués par de petites cellules rondes.

Reins. Aspect macroscopique normal.

Aspect microscopique : pas de lésions importantes, mais un certain degré de néphrite interstitielle. *Le pigment précédemment signalé, qui ne donne pas les réactions du fer, infiltre les cellules des diverses portions du tube urinifère (tube de Henle, portion ascendante, segment intermédiaire).* on ne le retrouve qu'en petite quantité dans les tubes contournés; il existe en assez grande abondance dans la tunique musculaire des artères et dans les leucocytes qui s'inscrivent dans la lumière des vaisseaux.

Poumons. Congestion prononcée avec envahissement des cavités alvéolaires par de l'œdème, des polynucléaires, des cellules endothéliales desquamées.

Infiltration pigmentaire importante représentée par les trois pigments précédemment indiqués, à savoir :

a) Un pigment anthracosique, surtout abondant dans les espaces péribronchiques et périvasculaires;

b) L'hémosidérine présente en proportion discrète dans les cellules alvéolaires et dans les leucocytes;

c) Le pigment brun non ferrugineux, de beaucoup le plus abondant dans les petites cellules alvéolaires, dans les leucocytes.

Rate : La pulpe splénique a un aspect lymphoïde bien

caractérisé. On y trouve peu d'hématies désintégrées et corrélativement peu de pigment ferrique.

Il existe par contre en *abondance* du pigment brun non ferrugineux à l'intérieur des leucocytes et des macrophages.

Ganglions médiastinaux : Aspect banal d'un *ganglion envahi par d'importants dépôts pigmentaires*. Les plus importants de ces dépôts sont constitués par du pigment *anthracosique*. L'hémosidérine n'est présente que dans la proportion de 1/10. Le pigment brun non ferrugineux n'existe qu'à l'état de *traces*.

Pancréas : Rien à signaler, pas de dépôt pigmentaire.

Cœur, muscles striés : Rien à signaler.

Ovaire : Quelques dépôts d'hémosidérine.

Hypophyse : Les vésicules du lobe intermédiaire sont très importantes. Certaines distendues par un substratum colloïde, atteignent des dimensions considérables.

Système nerveux : L'étude systématique de la moelle épinière pratiquée par la méthode de Nissl à divers étages révèle l'existence de lésions cellulaires siégeant au niveau du corps des cellules radiculaires antérieures, lésions particulièrement accusées au niveau de la moelle cervicale, inférieure et de la moelle lombaire.

Ces lésions consistent en un processus de chromatolyse qui frappe surtout les neurones les plus volumineux. Il semble d'ailleurs qu'elles soient accompagnées d'une hypertrophie du corps cellulaire. Le noyau est rejeté à la périphérie et une partie plus ou moins importante de cytoplasme prend un aspect homogène avec une basophilie, nulle ou très diminuée. Lorsque quelques corps de Nissl persistent, ils sont également rejetés à la périphérie.

L'examen des coupes après coloration spécifique de la gaine de myéline révèle l'existence de fibres en dégénérescence, principalement au niveau des racines antérieures.

Soulignons qu'il existe également quelques fibres en voie de dégénérescence dans l'épaisseur des nerfs périphériques.

CONCLUSION

Sous le nom de porphyrinurie, il faut entendre un syndrome morbide caractérisé :

A) Cliniquement :

1°) Par l'émission d'urines rouges pourpre, rappelant la teinte du vin de Porto.

2°) Par la présence presque constante d'une pigmentation de la peau, particulièrement marquée dans les formes chroniques.

3°) Par la fréquence des troubles nerveux aboutissant souvent à l'apparition d'une paralysie ascendante aiguë.

4°) Par l'évolution presque toujours fatale, sauf dans le cas des formes congénitales.

B) Spectroscopiquement : par l'apparition d'un spectre d'absorption présentant 2 bandes pour les urines acidifiées et 4 bandes pour les urines alcalines, ces bandes d'absorption ayant des longueurs d'onde bien déterminées.

C) Anatomopathologiquement : par l'absence de lésion importante des viscères; le seul fait important étant une surcharge des organes par un pigment fer-

rique (l'hémosidérine) et par un pigment brun ne donnant pas les réactions du fer.

Exception doit-être faite pour le système nerveux dans les cas de syndrome de Landry, les lésions constatées consistant surtout en lésions dégénératives des cornes antérieures et en l'existence de quelques fibres en voie de dégénérescence dans l'épaisseur des nerfs périphériques.

En somme, la porphyrinurie est une maladie bien caractérisée surtout du point de vue clinique et spectroscopique, accessoirement du point de vue anatomopathologique.

La nature de cette maladie fait encore l'objet de recherches gravitant autour du mode de production de la porphyrine, que les différents auteurs font dériver respectivement : de l'hémoglobine (Mac MUNN, HORBITZ et PERUTZ) ou des pigments biliaires (SNAPPER et GUNTHER).

La connaissance exacte de la cause permettra peut-être un jour d'appliquer un traitement efficace; les thérapeutiques diverses tentées jusqu'ici se bornent en somme à protéger les téguments contre les rayons ultra-violet; la prescription des sels de cuivre ou de zinc, n'a jamais réussi à éviter l'évolution fatale.

Vu : Le Président de la Thèse,
F. BEZANÇON.

Vu : Le Doyen
M. TIFFENEAU

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- BORST (Max). — Morphologie der Porphyrinurie. *Vers. der Ges. Deut. Naturf. u. Aerzte*, Königsberg, 7-11 septembre 1930.
- BORST (Max) et KOENIGSDOERFFER (Hans). — Untersuchung über Porphyrrie; mit besonderer Berücksichtigung der Porphyrria congenita. *Hirzel*, Leipzig, 1929.
- BOSTROEM (A.). — Über tonisch bedingte aufsteigende Lähmung mit Hämatoporphyrrie, zugleich Beitrag zur Auffassung der Landry'schen Paralyse. *Zeit. f. die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 19 juin 1920.
- BOULIN (R.), GARCIN (R.), NEPVEUX et ORTOLAN. — Porphyrinurie primitive à forme paralytique. *Presse Médicale*, 8 décembre 1937.
- COURCOUX (A.), LHERMITTE (J.) et BOULANGER-PILET. — Paralyse extenso-progressive hématoporphyrrique. *Presse Médicale*, 11 décembre 1929.
- DERRIEN (E.) et BENOIT (Ch.). — Notes et observation sur les urines et sur quelques organes d'une femme morte en crise de porphyrie aiguë. *Soc. des Sciences méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen*, Juin 1929.
- DERRIEN (E.) et CRISTOL (P.). — Zincoporphyrrie. *Soc. des Sciences méd. et biol. de Montpellier*, Janvier 1930.
- ERBSLOH. — Zur Pathologie und pathologischen Anatomie der toxische Polyneuritis nach Sulfonal gebrauch. *Deut. Zeit. f. Nervenheil.*, t. XXIII, 1903.
- FISCHER (Hans). — Hämin, Bilirubin und Porphyrin. *Vers. Ges. Deut. Naturf. und Aerzte*. Königsberg. 7-11 septembre 1930.
- GARROD (Archibald). — Diathesis. *British Medical Journal*, 26 novembre 1927.

- GRYNFELT (E.) et LAFFONT (R.). — Porphyrinurie expérimentale. *Académie des Sciences*, 25 juillet 1921.
- GUNTHER. — Die Hämatoporphyrinurie. *Deutsches Archiv. für klin. Mediz.*, t. CV, 1927.
- HIJMANS VAN DEN BERGH. — Existence de porphyrine dans la bouche. *The Lancet*, 11 février 1928.
- La porphyrinurie. *Bruxelles Médical*, 6 octobre 1929.
- HIJMANS VAN DEN BERGH, REGINERS und MULLER. — Ein Fall von kongenitaler Porphyrinurie mit Koproporphyrin im Harn und Stuhl. *Arch. f. Verdauungs-Krankh.*, 1928.
- HUHNERFELD. — Die Eignung des Hämatoporphyrins als Therapeutikum bei der Depression. *Die medizinische Welt.*, 1929.
- KAMMERER. — Sur l'importance clinique de la porphyrinurie. *Klinische Wochenschrift*, 6 septembre 1930.
- KOGL (F.). — Die Synthese des Hämins. *Klinische Wochenschrift*, 1^{er} octobre 1929.
- LANGECKER (Hedwig). — Ein Beitrag zur Kenntnis der toxischen Porphyrinurie. *Zeitschrift. f. die ges. experimentelle Medizin*, Berlin, 19 avril 1929.
- MELKERSSON (Ernst). — Un cas de porphyrinurie aiguë spontanée avec symptômes nerveux. *Acta medica Scandinavia*, 1925.
- MICHELI (Ferdinando) et DOMINICI (Giorgio). — Porfiria familiare con sintomi polinevritici. *Minerva Medica*, 6 et 13 octobre 1930.
- MORHARDT (P. E.). — Les porphyrines et leur rôle physiopathologique. *Presse Médicale. Mouvement Médical*, 12 août 1931.
- REITLINGER (K.) et KLEE (Ph.). — Zur biologischen Wirkung der Porphyrine. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.*, 1928.
- RICCITELLI (L.). — Porfirine e Porfirie. Bologna, 1936.
- ROUILLARD (J.). — La porphyrinurie. *Presse Médicale. Mouvement Médical*, 21 août 1926.
- AKIRA SATO et HIROSHIT TARAHASHI. — A new form of congenital hematuria, oligochromemia-porphyrinuria megalosplenica congenita. *American Journal of Diseases of Children*. Septembre 1926.

- SCHUMM. — Spektrochemische Untersuchungen an Porphyrin. *Hoppe-Seylers Zeit. f. Phys. Chemie*, t. CLII, 1926.
- SMETANA. — On the preparation of haematoporphyrin from carbonmonoxyde haemoglobine. *Bull. of John's Hopkins Hospital*, t. XXXVII, 1925.
- VINCHON (J.). — Critique et mise au point du traitement des états dépressifs par l'hématoporphyrine. *Le Phare Médical de Paris*, Mars 1937.

